

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公告

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平2-60644

⑬ Int. Cl.⁸

A 61 K 9/70

31/19
31/195
31/405
31/415
31/57

識別記号

3 7 9
3 8 0
A A H
A B E

庁内整理番号

7624-4C
7624-4C
7375-4C
7375-4C
7475-4C
7475-4C
7375-4C

⑭公告 平成2年(1990)12月17日

発明の数 1 (全8頁)

⑮発明の名称 口腔内粘膜貼付剤

前置審査に係属中

⑯特 願 昭60-121849

⑰公 開 昭61-280423

⑱出 願 昭60(1985)6月5日

⑲昭61(1986)12月11日

⑳発 明 者 高 柳 均 富山県富山市上千俣町222番地
 ㉑発 明 者 沢 井 義 弘 富山県高岡市戸出町2丁目9番14号
 ㉒出 願 人 救急薬品工業株式会社 東京都中央区日本橋室町4丁目6番地
 ㉓代 理 人 弁理士 井 沢 洵
 審 査 官 柿 沢 恵 子
 ㉔参 考 文 献 特開 昭58-128314 (JP, A) 特開 昭51-29218 (JP, A)
 特開 昭57-70816 (JP, A) 特開 昭58-134019 (JP, A)
 特公 昭44-16676 (JP, B1)

1

2

㉕特許請求の範囲

1 消炎・鎮痛効果を有するステロイド剤あるいは同効の非ステロイド剤から選ばれた1種または2種以上の薬物が口腔内粘膜に付着する水溶性フィルム中に含有されており、該水溶性フィルムが、粘膜に貼付される速発溶解性フィルムと、それとは溶解速度が異なる遅発溶解性フィルムとから成り、該水溶性フィルムの遅発溶解性フィルム側に、支持体層である腸溶性フィルムが設けられていることを特徴とする口腔内粘膜貼付剤。

2 ステロイド剤は、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、酢酸デキサメタゾン、プレドニゾン、吉草酸ベタメタゾン、吉草酸プレドニゾン、プロピオン酸ベクロメタゾンから選ばれた1種または2種以上を主成分とした特許請求の範囲第1項記載の貼付剤。

3 ステロイド剤を0.05~1.0重量部含有する特許請求の範囲第2項記載の口腔内粘膜貼付剤。

4 非ステロイド剤は、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、ブフェキサマツク、イブ

ロフェンビコノール、フルフェナム酸ブチル、ベンダザツクから選ばれた1種または2種以上を主成分とした特許請求の範囲第1項記載の口腔内粘膜貼付剤。

5 非ステロイド剤を0.5~5.0重量部含有する特許請求の範囲第4項記載の口腔内粘膜貼付剤。

6 水溶性フィルムは、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、デンプン、キサンタンガム、カラヤガム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カンテン、ヒドロキシプロピルセルロース等から選ばれた1種または2種以上を含むことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の口腔内粘膜貼付剤。

7 剤厚すなちフィルムの厚さが20~300 μ mである特許請求の範囲第1項乃至第6項のいずれかに記載の口腔内粘膜貼付剤。

発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は口腔内の患部に貼付して消炎・鎮痛作

用を行なう口腔内粘膜貼付剤に関するものである。

(従来の技術)

例えば口内炎の治療には軟膏や液剤、あるいは錠剤がもちいられている。しかし軟膏や液剤類は患部へ塗布後、短時間のうちに唾液、体温等により溶解して飲みこまれてしまい、長時間の薬効が期待できず、また1回の塗布量がまちまちのため一定量の投与が困難である。

これに対し錠剤は薬効の維持、用量の特定の問題を改善し得るが、直径数mmのため患部への貼付することが困難である。また1mm強の厚さがあるため口腔内に貼付したとき違和感があり、そのため使用しずらくかつ剥落の原因にもなりやすいので、確実な薬効が期待できない場合がある。

(技術的課題)

そこで本発明者は試験、研究によりどのような形態の貼付剤がこの種の用途には最適であるかを検討したところ、外部から見にくい位置に患部があることから比較的広い面積をカバーできること、敏感な箇所であるため可能な限り違和感をおぼえない形態性状であることなどが必要であるとの見解を得た。

この条件をみたすものはフィルム状であり、しかも可食性ないし水溶性であることが必要であるがそれだけでは十分でなく、製剤として厚くならない構造でなければならない。

したがって本発明の目的はフィルム状の貼付剤であつて、かつそのフィルムは少なくとも水溶性であり、水溶性によつて口腔内粘膜に付着し、溶けるにつれて薬効が持続する徐放性の口腔内粘膜貼付剤を提供することにある。

(技術的手段)

① 前記目的は、消炎・鎮痛効果を有するステロイド剤あるいは同効の非ステロイド剤から選ばれた1種または2種以上の薬物が口腔内粘膜に付着する水溶性フィルム中に含有されており、該水溶性フィルムが、粘膜に貼付される速発溶解性フィルムと、それとは溶解速度が異なる遅発溶解性フィルムとから成り、該水溶性フィルム最外層の遅発溶解性フィルム側に、支持体層である腸溶性フィルムが設けられていることを特徴とする口腔内粘膜貼付剤によつて達成される。

この構成の示す通り、消炎・鎮痛薬物は水溶性フィルム中に混合、分散或いは何らかの形で溶解させることが必須不可欠であり、同フィルムに塗布乃至埋めただけでは本発明の目的は達成できない。塗布するとその保護を要するため必要に多層となり、フィルム厚が増し、製造工程も複雑化するし、また埋設したのでは埋設薬物が患部を覆わなければ薬効を期待できないからである。

消炎・鎮痛剤としてステロイド剤を主剤とするのは、概して持続性の作用を得やすくかつすぐれた抗炎症性を有するためであり、非ステロイド剤も同効ものは可とする。

② ステロイド剤としては、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、酢酸デキサメタゾン、プレドニゾン、吉草酸ベタメタゾン、吉草酸プレドニゾン及びプロピオン酸のベクロメタゾンのうちの1種または2種以上が使用される。非ステロイド剤としては、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、ブフェキサマツク、イブプロフェンピコノール、フルフェナム酸ブチル及びベンダザツクを使用できる。

③ さらに、水溶性フィルムは口腔内粘膜に付着し、主に口腔内から胃内で溶けるものを指称する。腸溶性フィルムも水溶性フィルムであるが口腔内粘膜には付着しない。前者としては、ポリビニルピロリドン (PVP)、ゼラチン、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース (CMC)、デンプン、キサンタンガム、カラヤガム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カンテン及びヒドロキシプロピルセルロース (HPC) などがあげられ、この内1種または2種以上を主体に構成する。また腸溶性フィルムとしてはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、酢酸フタル酸セルロース (CAP) 及びカルボキシメチルエチルセルロース (CMEC) が使用できるが、これらは口腔内の粘膜層に接着するのを防止するものである。

④ しかし水溶性フィルムは、粘膜貼付と同時に溶け始めるもの (これを速発溶解性フィルム

という)、その溶解後比較的ゆつくり溶け始めるもの(これを遅発溶解性フィルムという)から成り、夫々溶解速度と薬効の持続及び達和感とのかね合いからそれらの厚さを決める。即ち、薄過ぎると、フィルム剤にもよるが、早く溶けすぎるので $20\mu\text{m}$ 以上、好ましくは $30\mu\text{m}$ 以上あるのが良い。一方貼付剤としての厚さは個人差があるだけでも製剤状態で $300\mu\text{m}$ 以下、さらには $200\mu\text{m}$ 以下が好ましい。

(発明の作用)

本発明において、ステロイド剤あるいは非ステロイド剤から選ばれた1種または2種以上の消炎・鎮痛薬物は、積層構造の水溶性フィルム内に含有されており、粘膜には初め速発溶解性フィルムで接着するので、このフィルムが口腔内で溶けるにしたがつてそれが貼付された口腔内患部に直接作用して即効性を発揮し、その溶解後遅発溶解性フィルムが代わって同作用を持続する。本発明におけるフィルムは全面で口腔内粘膜に付着し、かつ付着全面積において、患部及びその周囲に直接、消炎・鎮痛作用を発揮するので、錠剤、或いはフィルムに薬物を埋設したり塗布したものに対して的確に患部が抑えられ、この構造的特徴を相乗して患部に確実に消炎・鎮痛作用を及ぼすことができる。

(実施例)

次に本発明の実施例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

まず図面について構造を説明すると、1は水溶性フィルム、2はその中に分散混合ないし溶解させた上記薬物である。該フィルム1の層厚さは $30\sim 150\mu\text{m}$ が良い。水溶性フィルム1は遅発溶解性フィルム1aと、速発溶解性フィルム1bの積層フィルム構造とから成り、夫々に薬物A、Bを混合、分散したもので、速発溶解性フィルム1bにより粘膜への初期接着性が高められ、かつ遅発溶解性フィルム1aにより溶解を抑制し持続性を高めることができる。なおフィルム1bの層厚さは $5\sim 30\mu\text{m}$ が良い。遅発溶解性フィルム1aの外面に腸溶性フィルム3が設けられる。腸溶性フィルム3の厚さは $2\sim 20\mu\text{m}$ が良い。全体の剤厚は最大でも $200\mu\text{m}$ 程度に抑えることができる。

以下別表に示した実施例1～8について説明する。

実施例 1

支持体層として、HPMCP90重量部、軟化剤であるトリアセチン10重量部、エタノール250重量部及び塩化メチレン250重量部を混合溶解し、展延乾燥後、約 $15\mu\text{m}$ の腸溶性フィルムを形成した。遅発溶解性フィルム内の薬物Aとしてトリアムシノロンアセトニド0.1重量部、また軟化剤としてプロピレングリコール9.9重量部、PVP30重量部、HPC-H60重量部及びエタノール2000重量部を混合溶解させ、腸溶性フィルム上に展延、乾燥し、約 $115\mu\text{m}$ の2層フィルムを形成し、さらに速発溶解性フィルム内の薬物Bとしてトリアムシノロンアセトニド0.1重量部、またプロピレングリコール9.9重量部、PVP60重量部、HPC-L30重量部及びエタノール500重量部を混合溶解させ、これを前記2層フィルムの遅発溶解性フィルム上に展延乾燥し、約 $130\mu\text{m}$ の3層フィルムを製造した。

実施例 2

遅発溶解性フィルム内の薬物Aとしてジクロフェナクナトリウム1.0重量部、プロピレングリコール9.0重量部、PVP20重量部、デンプン70重量部及び溶媒として水500重量部を使用し、予め用意した実施例1と同じ腸溶性フィルム上に展延、乾燥し、2層フィルムを得、速発溶解性フィルム内の薬物Bとしては実施例1のトリアムシノロンアセトニドに代わるジクロフェナクナトリウム1.0重量部を使用し、他は実施例1と同様に展延、乾燥して厚さ約 $115\mu\text{m}$ の3層フィルムを製造した。他の組成は別表の通りである。

実施例 3

支持体層としてHPMCP90重量部、プロピレングリコール10重量部、エタノール250重量部及び塩化メチレン250重量部を混合溶解し、展延乾燥後、約 $15\mu\text{m}$ の腸溶性フィルムを形成した。遅発溶解性フィルム内の薬物Aとしてトリアムシノロンアセトニド0.5重量部、またプロピレングリコール9.5重量部、PVP30重量部、HPC-H及びHPC-L各30重量部及びエタノール1000重量部を混合溶解させ、腸溶性フィルム上に展延、乾燥し、約 $115\mu\text{m}$ の2層フィルムを形成し、また速発溶解性フィルム内の薬物Bとしてトリアムシノロンアセトニド0.5重量部、またプロピレングリコール9.5重量部、PVP-L60重量部及びエタノール

ール500重量部を混合溶解させ、これを遅発溶解性フィルム上に展延乾燥して約 $150\mu\text{m}$ の3層フィルムを製造した。

実施例 4

遅発溶解性フィルムのHPCをHPC-Hのみ60重量部としたほかは、実施例3と同組成、同法により、乾燥剤厚約 $150\mu\text{m}$ の3層フィルムを製造した。

実施例 5

遅発溶解性フィルムの軟化剤プロピレングリコールを9.0重量部に変え、フィルム形成剤HPC-H及びHPC-Lを各30重量部とし、薬物Bトリアムシノロンアセトニドを1.0重量部としたほかは、実施例3と同組成、同法により、乾燥剤厚約 $60\mu\text{m}$ の3層フィルムを形成した。

実施例 6

遅発溶解性フィルムの薬剤Bを、デキサメタゾン0.5重量部、遅発溶解性フィルムの薬剤Aを同じくデキサメタゾン0.5重量部に変え、他は実施例4と同組成、同法により、乾燥剤厚約 $100\mu\text{m}$ の3層フィルムを形成した。

実施例 7

遅発溶解性フィルム及び遅発溶解性フィルムの各薬剤B、Aを夫々酢酸ヒドロコルチゾン0.5重量部に変え、他は実施例4と同組成、同法により、乾燥剤厚約 $200\mu\text{m}$ の3層フィルムを形成した。

実施例 8

遅発溶解性フィルム及び遅発溶解性フィルムの各薬剤B、Aを夫々インドメタシン1.0重量部に変え、他は実施例4と同組成、同法により、乾燥剤厚約 $240\mu\text{m}$ の3層フィルムを形成した。

(発明の効果)

前記実施例各例の薬物に関する溶出試験を行なった。

試験方法は、日周溶出試験器を一部改造して行ない、回転羽根を吊下げた器内に、ベークライト製の、試験取付部を吊設し、該取付部に3cm角の試料を支持体層側で両面接着テープで貼り付け、予め $37^{\circ}\pm 1^{\circ}$ に温度管理した生理食塩水900mlに浸し、100r.p.mで攪拌しながら、経時に20mlずつサンプリングを行ない、その都度同量の生理食塩水

を補充した。採取したサンプルは紫外線分光光度計を用いて吸光度を測定し、溶出率を算出した。

その結果を第2図以下のグラフに示す。第2図は実施例1、2、第3図は同3、4、第4図は同5、第5図は同6、第6図は同7、第7図は同8に関する経時溶出率の変化を示す。各図から明らかのように、いずれも良好な初期溶解特性を発揮し、かつその後長時間に亘って薬物の溶出が継続する。また第2図に実線で示された曲線は、実施例1について腸溶性フィルム側の溶出率を表わすが、これにより支持体層の側からの溶出は殆んどないことが分る。

前記実施例1乃至8に示した貼付剤を口内炎の患部に貼付するときは、適当な大きさの貼付剤を清浄な指かピンセット類により患部にかぶせるように置けば良いが、患部に指やピンセット類がとどかない場合でも、見えるかあるいは所在が明らかであれば患部を確実に覆い、直かにその薬効を及ぼすことができた。これに対し、従来の例えば特開昭56-174307号及び同56-126314号のものでは薬剤を塗布するか、埋設するかしているため薬効のあらわれるのが遅いとか、厚さが過大になり違和感を生ずるとかまた患部を適確に覆えないなどの問題呈し、また特公昭44-16676号のもので患部へ薬剤を散布、噴霧乃至塗布せねばならないので、同様に位置不特定、剂量不定そして一時的な薬効しか期待できないのであるが、本発明によりそうした欠点や問題点を完全に解決することができた。特に遅発溶解性フィルムの溶解による薬効が貼付と同時に発揮され、その後引続いて遅発溶解性フィルムの溶解による薬効が長時間(30分~5時間)持続できるのは本発明の顕著な効果であり、患部の確実な被覆性、適切な用量の特定と相俟つて的確な薬効が得られた。

35 図面の簡単な説明

図面は本発明に係る口腔内粘貼付剤に関するもので、第1図は各フィルムの断面図、第2図乃至第7図は薬物溶出試験の結果を示すグラフである。

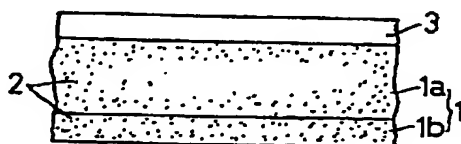
40 1……水溶性フィルム、2……消炎・鎮痛薬物、3……腸溶性フィルム。

別

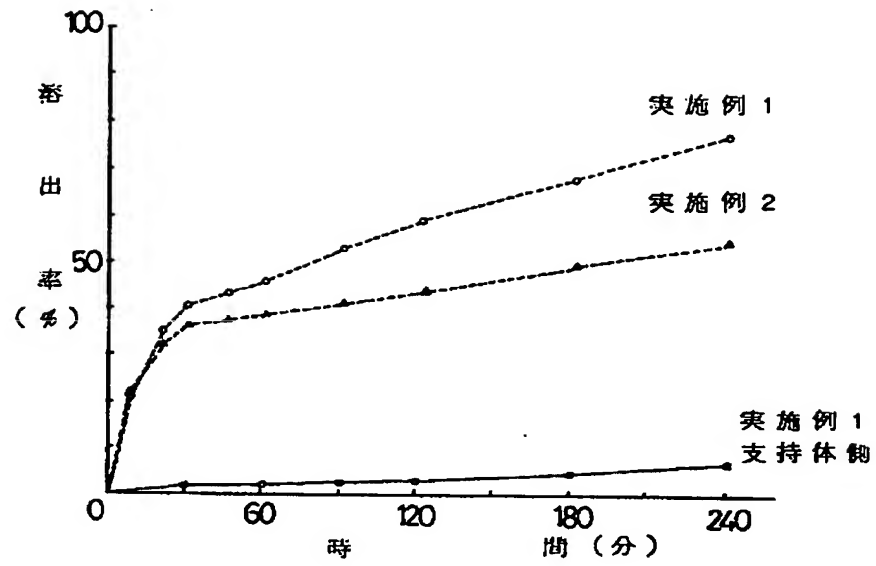
表

原料名			実施例No.		1	2	3	4	5	6	7	8
支持体層	腸溶性フィルム	HPMCP			90	90	90	90	90	90	90	90
	軟化剤	トリアセチン プロピレングリコール			10	10	10	10	10	10	10	10
	溶媒	エタノール 塩化メチレン			250 250	250 250	250 250	250 250	250 250	250 250	250 250	250 250
水溶性フィルム・遅発	薬物A	トリアムシノロンアセトニド デキサメタゾン 酢酸ヒドロコルチゾン ジクロフェナクナトリウム インドメタシン			0.1	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0
	フィルム形成剤	PVP HPC-H HPC-L デンプン			30 60	20 70	30 30 30	30 60	30 30 30	30 60	30 60	30 60
	軟化剤	プロピレングリコール			9.9	9.0	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.0
	溶媒	エタノール 水			2000	500	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	薬物B	トリアムシノロンアセトニド デキサメタゾン 酢酸ヒドロコルチゾン ジクロフェナクナトリウム インドメタシン			0.1	1.0	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	1.0
水溶性フィルム・速発	フィルム形成剤	PVP HPC-H HPC-L			60 30	60 30	30 60	30 60	30 30 30	30 60	30 60	30 60
	軟化剤	プロピレングリコール			9.9	9.0	9.5	9.5	8.0	9.5	9.5	9.0
	溶媒	エタノール			500	500	500	500	500	500	500	500

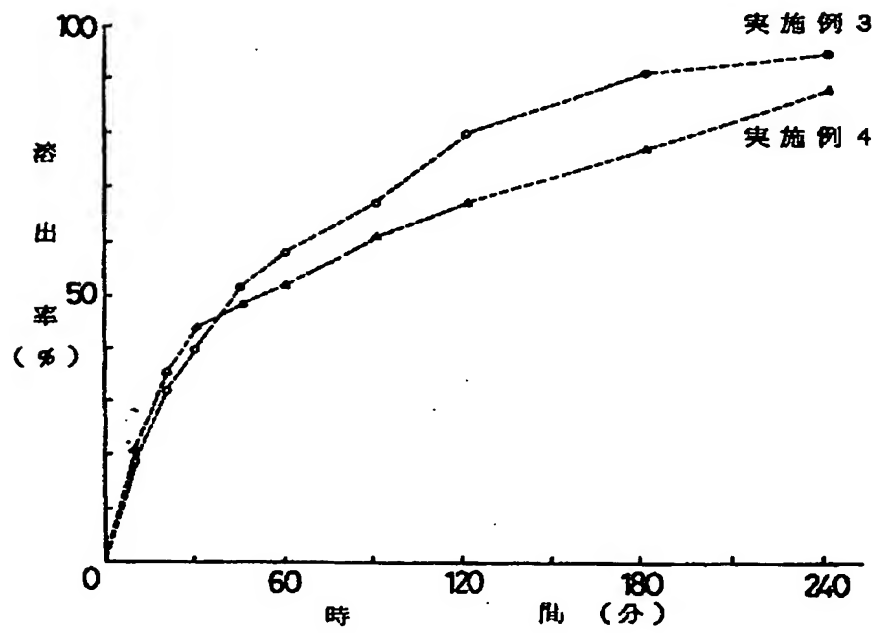
第1図



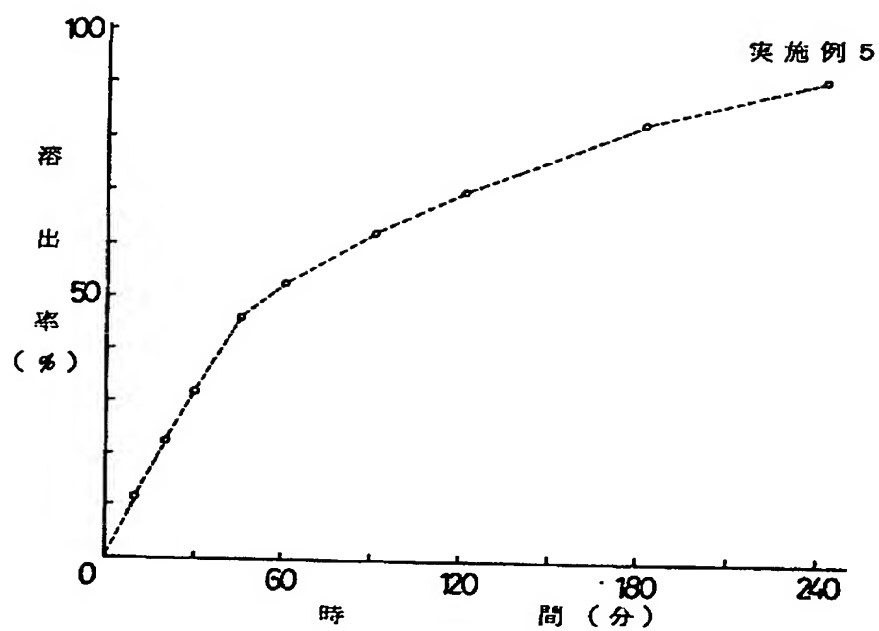
第 2 図



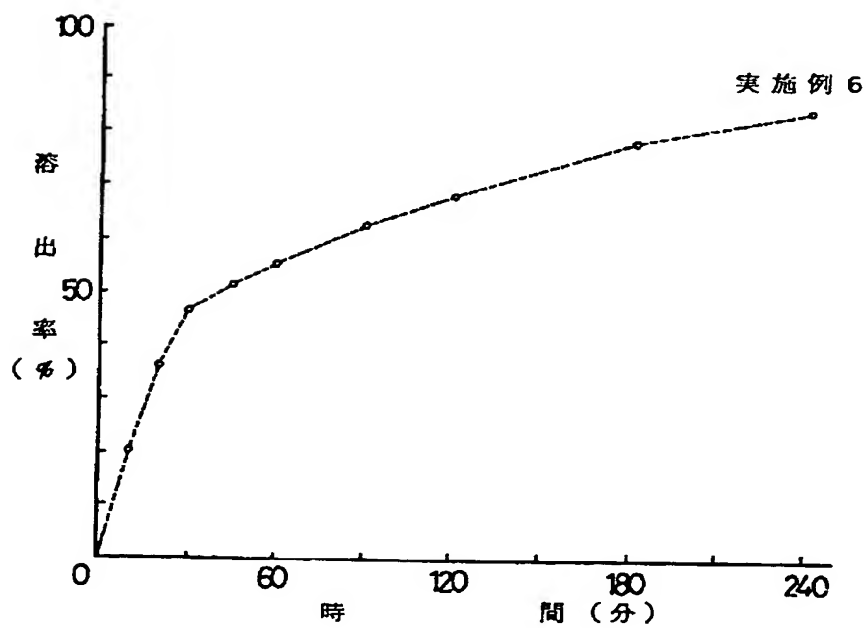
第 3 図



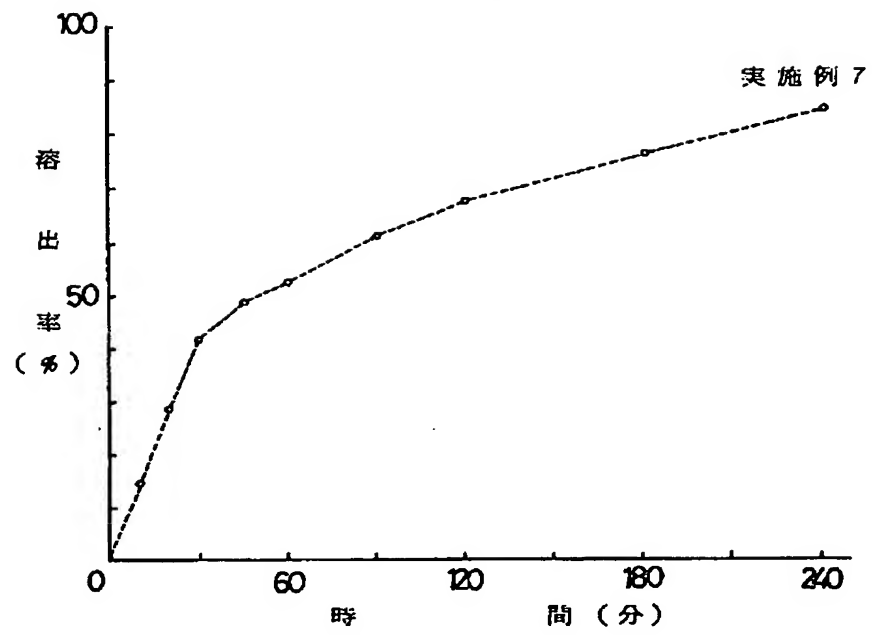
第 4 図



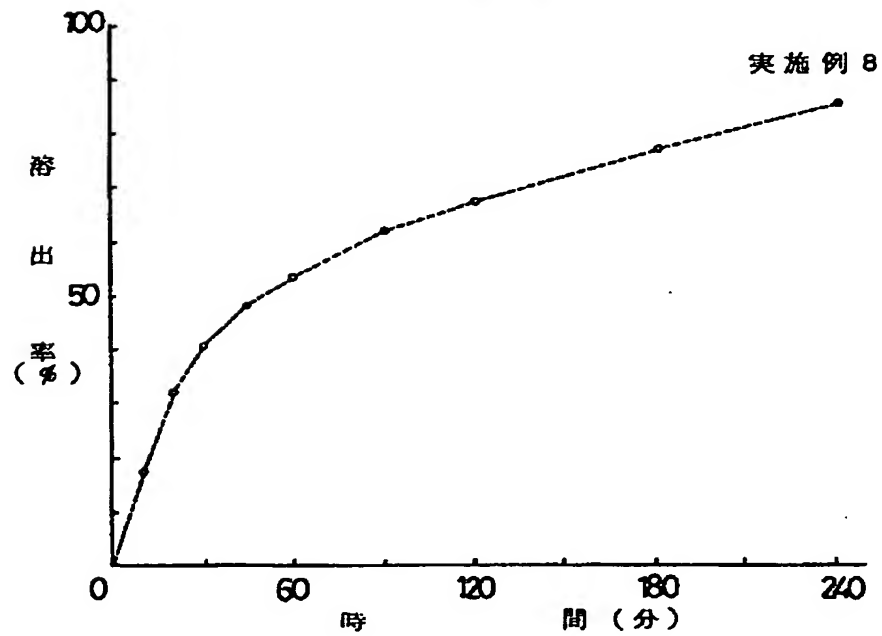
第 5 図



第 6 図



第 7 図



Adhesive medical tapes for oral mucosa

Patent Number: ☐ [US4765983](#)
Publication date: 1988-08-23
Inventor(s): SAWAI YOSHIHIRO (JP); TAKAYANAGI HITOSHI (JP)
Applicant(s): KYUKYU YAKUHHIN KOGYO KK (JP); YAMANOUCI TRADING CO LTD (JP);
SQUIBB JAPAN (JP)
Requested Patent: ☐ [JP61280423](#)
Application
Number: US19860869186 19860530
Priority Number(s): JP19850121849 19850605
IPC Classification: A61F13/00
EC Classification: [A61K9/00M18D](#), [A61K31/57](#)
Equivalents: ☐ [DE3618553](#), ☐ [FR2582942](#), ☐ [GB2177002](#), JP1717687C, JP2060644B

Abstract

Adhesive medical tapes for oral mucosa comprising a support layer composed of an intestine-soluble polymer and a medicament-containing layer composed of a water-soluble polymer containing at least one kind of a steroid or non-steroid antiphlogistic and analgesic medicament.

Data supplied from the esp@cenet database - I2